



## بیماری کووید-۱۹ در زمان بارداری و پیامدهای آن بر رشد مغز جنین

© سمیه شاطی زاده ملک شاهی: استادیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)

s.shatizadeh@modares.ac.ir

آمنه امید: استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

پارسا ویسی: گروه میکروبی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

کروناویروس سارس-۲،

مغز،

بارداری،

کووید-۱۹

**زمینه و هدف:** برخی از عفونت‌های ویروسی در دوران بارداری می‌توانند اثرات ماندگار و بالقوه ویرانگر بر روی مغز جنین در حال رشد داشته باشند. در حال حاضر، توجه زیادی به عفونت کووید-۱۹ در زنان باردار و آسیب‌های احتمالی در سلامت نوزادان آنها وجود دارد. اگرچه مطالعات روی کووید-۱۹ به سرعت در حال پیشرفت است، اثرات SARS-CoV-2 بر رشد جنین نامشخص است.

**روش کار:** در این مقاله مروری، شواهدی را در مورد تأثیر عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری بر پیامدهای رشد عصبی فرزندان ارائه نمودیم و همچنین مکانیسم‌های بالقوه‌ای را که توسط آن‌ها قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 قبل از تولد ممکن است بر مغز جنین در حال رشد تأثیر بگذارد، مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از جمله این مسیرها می‌توان به این موارد اشاره نمود: (۱) عفونت مستقیم بافت‌های عصبی از طریق انتقال ویروس از راه جفت، (۲) اختلال در عملکرد جفت که منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط با افزایش خطر آسیب عصبی (مانند محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس) می‌شود و (۳) از طریق MIA (maternal immune activation) در طول مراحل کلیدی رشد عصبی در بارداری. داده‌های ارائه شده پتانسیل عفونت SARS-CoV-2 مادر را برای تحریک سیستم ایمنی مادر، جفت و جنین و در نتیجه پتانسیل برای رشد عصبی نامطلوب جنین را نشان می‌دهد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعات آینده باید به این سوال پاسخ دهند که آیا پاسخ‌های ایمنی جنینی-جفتی مشاهده شده در عفونت SARS-CoV-2 مادر می‌تواند با عوارض عصبی در فرزندان مرتبط باشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Shatizadeh Malekshahi S, Omidi A, Veisi P. The Impact of COVID-19 during Pregnancy on Fetal Brain Development. Razi J Med Sci. 2022;29(9):159-171.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

## The Impact of COVID-19 during Pregnancy on Fetal Brain Development

- © **Somayeh Shatizadeh Malekshahi:** Assistant professor, Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (\* Corresponding author) [s.shatizadeh@modares.ac.ir](mailto:s.shatizadeh@modares.ac.ir)
- Ameneh Omidi:** Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- Parsa Veisi:** Department of Microbiology, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** The development of the brain as the most complex structure of the human body is a long process that begins in the third week of pregnancy and continues until adulthood and even until the end of life (1). Human brain myelination begins one to two months before birth in the visual system and eventually lasts until the age of two in other sensory systems and then the motor systems (4). Processes associated with normal brain development involve a wide range of molecular events, including the expression of genes and environmental events (1). If the brain is exposed to some environmental factors, its normal development will be disrupted (2) because the fetus is very sensitive to physical and chemical disruptive factors in different stages (5). Generally, factors that upon exposure during pregnancy lead to changes in the growth or structure of the developing fetus and ultimately cause defects in the physical structure or abnormalities in fetal behavior are called teratogens (6). Some viral infections have devastating impacts on the developing fetal brain. Viruses like Zika and cytomegalovirus can pass directly through the placenta to the fetal brain. These viruses cross the blood-brain barrier of the developing fetus, infecting and damaging brain tissue (9,10). Other infections including the influenza virus that do not cross the placental barrier have been associated with adverse effects on neural growth in offspring, mainly through mechanisms involved in activating the immune system of the mother, placenta, and subsequently the fetus (11,12). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a new type of coronavirus that emerged in late 2019 and its related disease is known as coronavirus disease 19 (COVID-19). Nowadays, great attention is paid to COVID-19 infection in pregnant women and possible damage to their offspring. Although studies on COVID-19 are progressing rapidly, the effects of SARS-CoV-2 on fetal growth are unclear (16). In this review, we discussed evidence on the impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on neurodevelopmental outcomes. Moreover, potential mechanisms by which prenatal SARS-CoV-2 exposure might impact the developing fetal brain were explored. These mechanisms are as follows: (1) direct fetal infection of neurologic tissues via transplacental transmission of the virus (2) impaired placental function resulting in adverse pregnancy outcomes associated with an increased risk of neurologic harm (e.g. fetal growth restriction and preterm birth) (3) via MIA (maternal immune activation) during neurodevelopment in pregnancy (16,17,18). A growing body of evidence suggests that SARS-CoV-2 infection can cause acute and chronic neurological complications in adults and children (19,20,21). There is no definite link between prenatal SARS-CoV-2 exposure and developmental neurological disorders in offspring, which may be partly due to the fact that most children born to infected mothers, are still very young for diagnosis of many developmental neurological conditions. However, epidemiological and clinical data indicate the potential of SARS-CoV-2 exposure during pregnancy to influence early neurodevelopmental outcomes. Preliminary data on the immune and inflammatory response to SARS-CoV-2 in pregnancy showed proinflammatory cytokines in pregnant women with SARS-CoV-2 that IFN- $\gamma$  and IL-6 play the most important role (33,34). Significant infiltration of maternal immune cells into the placenta has been observed

### Keywords

SARS-CoV-2,  
Brain,  
Pregnancy,  
COVID-19

Received: 10/09/2022

Published: 10/12/2022

in cases of severe maternal COVID-19 and high SARS-CoV-2 viral load in the placenta (38). In placental specimens without evidence of direct SARS-CoV-2 infection, upregulation of the inflammatory pathways of natural killer cells (NK cells), T cells in mothers infected with SARS-CoV-2, and interferon-stimulated genes (ISGs) in villi tissue of placenta were shown (35,36). The placenta is the primary source of serotonin for the developing fetal brain. Studies show that activation and inflammation of the maternal and placental immune systems alter placental serotonin signaling, which in turn affects fetal brain development through impaired synaptogenesis, neuronal migration, and axonal targeting (40,41). Activation of the maternal and placental immune systems is also associated with other changes in fetal brain neurotransmitter signaling, including dopaminergic, cholinergic, GABA, and glutamatergic systems, which affect fetal brain development conditions (42,43). Activation of the maternal and placental immune system is associated with mitochondrial dysfunction of the placenta and fetus, oxidative stress, and impaired protein homeostasis (44,45). Maternal and infant gut microbiome may also be important modulators of the effect of MIA on the developing brain. Given the extent of synapse formation in the fetus and infant, the microglial function is a critical goal for research to better understand the effect of SARS-CoV-2-induced immune activation on the developing fetal brain (46). Transmission of the virus through the placenta, which can infect neural tissue, can have lasting and devastating consequences for the developing fetus's brain. A key factor in understanding the risk of possible fetal infection is whether maternally acquired SARS-CoV-2 can be transmitted from the placenta (a primary physiological and immune barrier that prevents the virus from being transmitted from mother to fetus) (48). Most of the evidence to date shows that the negative effects of neurodevelopment of SARS-CoV-2 infection occur mostly through activation of the mother and placenta's immunity rather than direct fetal infection with SARS-CoV-2 in utero. The data showed that the rate of SARS-CoV-2 positivity in infants in pregnancies exposed to SARS-CoV-2 is between 1% and 3%, and placental infection is a relatively rare event. A meta-analysis of case reports and case series estimated the placental infection rate at 7% (49). Mechanisms of protection against placental infection include low maternal SARS-CoV-2 viremia, maintenance of immune defense at the syncytiotrophoblast border, and failure to express the molecules required (ACE2 and TMPRSS2) to bind and enter SARS-CoV-2 into the syncytiotrophoblast (36,37). Due to the small number of cases of placental infection and vertical transmission, data on completed pregnancies exposed to SARS-CoV-2 are now available throughout the developmental period (first to third trimesters). To date, no specific congenital syndrome has emerged following prenatal SARS-CoV-2 exposure indicating direct fetal infection (50,51). All of these data point to the activation of the maternal and placental immune systems and the subsequent activation of the fetal nervous system as the primary stimuli of neurodevelopmental complications in children exposed to SARS-CoV-2. Instead, direct infection of the placenta and fetal brain with Zika virus or cytomegalovirus infection has been observed. The data presented demonstrated the potential for maternal SARS-CoV-2 infection to stimulate maternal, placental, and fetal immune activation. Future studies will need to evaluate whether the fetoplacental immune responses in maternal SARS-CoV-2 infection are associated with neurodevelopmental morbidity in offspring. The Effect of infection time, different strains of the virus, fetal gender, and prenatal status (eg, maternal cardiac metabolic status, substance use, stress, drug use) on offspring's neurodevelopment is important in the next generation for a comprehensive understanding of the potentially lasting impact of the COVID-19.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Shatizadeh Malekshahi S, Omidi A, Veisi P. The Impact of COVID-19 during Pregnancy on Fetal Brain Development. *Razi J Med Sci.* 2022;29(9):159-171.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

تکوین مغز به عنوان پیچیده ترین ساختار بدن انسان یک فرایند طولانی می باشد که از هفته سوم بارداری آغاز گشته و تا اواخر بزرگسالی و حتی تا پایان عمر ادامه می یابد (۱). از یک منظر می توان تکوین مغز را به دو مرحله داخل رحمی و مرحله پس از تولد تقسیم بندی کرد. مرحله اول شامل تکوین مغز جنین در محیط مادری و حوادث نزدیک زایمان می باشد (۲). به طور کلی تکوین مغز از طریق یک سری مراحل ایجاد می شود که با نورون زایی شروع شده و با مهاجرت سلول های عصبی، بلوغ آن ها، سیناپس زایی، هرس کردن سیناپس ها و نهایتاً تشکیل میلین در اطراف فیبرهای عصبی پیش می رود (۳). میلیناسیون میلین سازی مغز انسان از یک تا دو ماه قبل از تولد در سیستم بینایی آغاز می گردد و نهایتاً تا دو سالگی در سایر سیستم های حسی و سپس سیستم های حرکتی صورت می گیرد (۴). فرآیندهایی که با تکوین نرمال مغز مرتبط هستند طیف وسیعی از رویدادهای مولکولی شامل بیان ژن ها و رویدادهای محیطی را در بر می گیرند (۱). اگر مغز در معرض عوامل محیطی نادرست قرار بگیرد، تکوین نرمال آن دچار اختلال می شود (۲). زیرا جنین در مراحل مختلف به عوامل اختلال گر فیزیکی و شیمیایی بسیار حساس می باشد (۵). به طور کلی عواملی که مواجهه با آن ها در طی بارداری منجر به تغییر در رشد یا ساختار جنین در حال تکامل شده و نهایتاً باعث نقایصی در ساختار فیزیکی و یا اختلالاتی در رفتار جنین شده، تراژون نامیده می شوند (۶). مطالعات متعددی نشان داده اند که عواملی همچون قرار گیری داخل رحمی جنین در معرض الکل (۷) و شرایطی مانند افزایش دما (۵) و نیز مصرف داروهایی مانند تالیدوماید، والپروئیک اسید، کاربامازپین و لیتیموم (۸) در دوران بارداری تراژون هستند.

از طرفی برخی از عفونت های ویروسی در دوران بارداری می توانند اثرات ماندگار و بالقوه ویرانگر بر روی مغز جنین در حال رشد داشته باشند. ویروس هایی مثل زیکا و سیتومگالوویروس می توانند مستقیماً از طریق جفت به مغز جنین عبور کنند. این ویروس ها با گذر از سد خونی-مغزی جنین در حال تکوین، منجر به آلوده کردن و آسیب رساندن بافت مغز می شوند (۹ و ۱۰).

مواجهه با سیتومگالوویروس در دوران جنینی باعث عواقب جدی بر روی تکوین مغز، کاهش شنوایی حسی عصبی ذهنی، فلج مغزی، کاهش شنوایی حسی عصبی (Sensorineural hearing loss, SNHL) و میکروسفالی می شود. سلول های بنیادی عصبی به مقدار فراوان در مغز جنین بویژه در نواحی تحت بطنی و تحت گرانولار وجود دارند و افزایش حساسیت

آن ها به عوامل ویروسی، عواقب عصبی مرتبط با عفونت مادرزادی سیتومگالوویروس را توضیح می دهد. برخی از مکانیسم های احتمالی که به طور بالقوه الگوی تکوین مغز جنین را در مواجهه با سیتومگالوویروس بر هم می زنند عبارتند از: (۱) از بین رفتن سلول های بنیادی عصبی و ساختارهای مغزی در حال شکل گیری که نهایتاً اندازه و بلوغ مغز را تحت تاثیر قرار می دهند، (۲) انحراف و تغییر در فرآیندهایی مانند مهاجرت و تعیین سرنوشت سلول های بنیادی که برای الگودهی طبیعی و عملکرد ساختارهای عصبی حیاتی هستند، (۳) عفونت آستروگلیا، که ممکن است حمایت آن ها از نورون ها را که برای هدایت مدارهای عصبی، یکپارچگی سیناپسی، و شکل گیری نرمال نورون بالغ ضروری است، دچار اختلال کند و (۴) تغییرات ریز محیط مغز در حال تکوین ناشی از ترشح سیتوکین های ترشح شده توسط سلول های گلیال ساکن (میکروگلیا و آستروسیت ها) و سلول های ایمنی ارتشاح یافته، که ممکن است منجر به سمیت عصبی، تغییر فیزیولوژی عصبی و القای علائم رشد غیرطبیعی در مغز جنین شود (۹).

اولین نگرانی عمده در مورد ویروس زیکا زمانی گزارش شد که افزایش ۲۰ برابری در بروز میکروسفالی از سال ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵ در برزیل مشاهده شد و مقامات بهداشت عمومی آن را ناشی از عفونت با ویروس زیکا در زنان باردار دانستند. عفونت با ویروس زیکا در اوایل بارداری خطر مرگ سلولی همراه با اختلال در پیشرفت چرخه سلولی را به دنبال دارد که منجر به ضعیف شدن رشد سلول های پیش ساز عصبی انسان می شود. ویروس زیکا می تواند در سه ماهه اول بارداری و احتمالاً در سه ماهه دوم و سوم بارداری از جفت عبور کند. با عبور ویروس زیکا از جفت، جنین در معرض خطر ابتلا به میکروسفالی قرار می گیرد (۱۱). سایر عفونت هایی

گیری ویروس انفلوانزای A نوع H1N1 در پاندمی ۱۹۱۸ متولد شدند، در کودکی دارای افت تحصیلی بوده و در بزرگسالی نیز وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین تری را داشتند (۱۵). جنین های در طول همه گیری انفلوانزای ۱۹۵۷ در بزرگسالی خطر بستری شدن به دلیل اسکیزوفرنی در بیمارستان را داشتند (۱۶). همه گیری سرخچه در سال ۱۹۶۴ با افزایش ۱۰ تا ۱۵ برابری اختلال اوتیسم (Autism spectrum disorder, ASD) و اسکیزوفرنی در فرزندان همراه بوده است (۱۷). در یک مطالعه کوهورت از بیش از ۱۱۵۰۰۰ بارداری، تب در بارداری با افزایش نسبت شانس تا ۳٫۱ برای ASD همراه بوده است (۱۸). بنابراین، پتانسیل عوارض رشد و تکوین مغز در فرزندان که قبل از تولد در معرض کروناویروس سارس ۲ (SARS-CoV-2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) طی پاندمی کنونی قرار گرفته اند، می تواند نگران کننده باشد.

SARS-CoV-2 یک ویروس کرونای جدید است که با بیماری ریوی به نام کووید-۱۹ (COVID-19 Coronavirus, disease 2019) مرتبط است. با توجه به گسترش وسیع کووید-۱۹ نگرانی عمده در مورد جمعیت های آسیب پذیرتر ایجاد شده است. در حال حاضر، توجه زیادی به عفونت کووید-۱۹ در زنان باردار و آسیب های احتمالی در سلامت نوزادان آنها وجود دارد. اگرچه مطالعات روی کووید-۱۹ به سرعت در حال پیشرفت است، اثرات SARS-CoV-2 بر رشد جنین نامشخص است و اطلاعات کمی در مورد انتقال عمودی آن وجود دارد. علی رغم شواهدی که نشان از عفونت جفت و جنین دارند، این موضوع در جامعه علمی بسیار مورد بحث است (۱۹). مطالعات نشان داده است در برخی از نوزادان مبتلا به عفونت کووید-۱۹، SARS-CoV-2 بر رشد سیستم عصبی نوزادان تأثیر گذاشته و منجر به اختلالات مختلف عصبی و انسفالوپاتی نوزادی (NE neonatal encephalopathy) شده است (۲۰). در جامع ترین مطالعه کوهورت چندملیتی روی ۲۱۳۰ زن باردار در ۴۳ بیمارستان در ۱۸ کشور، مشخص شد زنان مبتلا به کووید-۱۹ در معرض افزایش خطر ابتلا به

که از سد جفت عبور نمی کنند، از جمله عفونت های ویروسی مانند انفلوانزا عمدتاً از طریق مکانیسم های مرتبط با فعال سازی ایمنی مغز مادر، جفت و متعاقب آن جنین با پیامدهای منفی رشد عصبی در فرزندان همراه بوده است (۱۲ و ۱۳). همه گیری های قبلی دیدگاهی به پیامدهای بالقوه رشد عصبی در نسل های بعدی فراهم کرده اند. مطالعات اپیدمیولوژیک گذشته نشان داده است که تعداد زیادی از عفونت های ویروسی در دوران بارداری مادر می تواند منجر به ناهنجاری در سیستم عصبی جنین شود. ارتباط بین وضعیت عفونت ویروسی مادر و رشد مغز جنین در اواخر دهه ۱۹۶۰ و اوایل دهه ۱۹۷۰ مورد توجه قرار گرفت، زمانی که افزایش مرگ و میر نوزادان و یا بروز بالای اختلالات حسی در نوزادان در طول اپیدمی سرخچه گزارش شد. کودکانی که در طول اپیدمی سرخچه متولد شدند، تاخیر در تکوین و اختلال شناختی داشتند. به طور مشابه، عفونت آنفلوانزای مادر با افزایش خطر اسکیزوفرنی در بزرگسالی همراه بود. مطالعات اپیدمیولوژیک بالینی متعددی نشان دادند که چندین عفونت ویروسی در مادران باردار مانند هرپس سیمپلکس ۱ و سرخک می تواند منجر به ناهنجاری های عصبی از آنسفالیت جنینی تا بیماری های پیشرونده عصبی شوند. ویروس نوروتروپیک هرپس سیمپلکس ۱ با واسطه سیتوکین های ترشحی مانند TNF $\alpha$  یکپارچگی سد خونی-مغزی را با تنظیم کاهش در پروتئین های اتصال محکم (tight junction) تحت تأثیر قرار می دهد. ویروس سرخک می تواند مستقیماً سلول های اندوتلیال و اپیتلیال سد خونی-مغزی را آلوده کرده، از بین ببرد و مستقیماً وارد پارانشیم مغز شود.

در مورد SARS CoV2، با اینکه به ندرت به جنین منتقل می شود، می تواند با آلوده کردن سلول های اپیتلیال که گیرنده ACE2 را بیان می کنند، سد خونی-مغزی نخاعی (Blood-BSCFB Cerebro Spinal Fluid Barrier) را بشکند. به دلیل ماهیت سلول های اپیتلیالی، BSCFB در مقایسه با سد خونی-مغزی بیشتر مستعد نفوذ میکروبی هستند (۱۴). مطالعات همگروهی در مورد نسلی که در طول همه

مادر (maternal immune activation, MIA) در طول مراحل کلیدی رشد عصبی در بارداری (۱۹، ۲۵، ۲۶). در این مقاله مروری، شواهدی را در مورد تأثیر عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری بر پیامدهای رشد عصبی فرزندان ارائه می‌کنیم و همچنین مکانیسم‌های بالقوه‌ای را که توسط آن‌ها قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 قبل از تولد ممکن است بر مغز جنین در حال رشد تأثیر بگذارد، بررسی می‌کنیم.

### شواهد اولیه از پیامدهای نامطلوب رشد عصبی در کودکان در معرض SARS-CoV-2 قبل از تولد

شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند عوارض حاد و مزمن عصبی را در جمعیت بزرگسال و کودکان ایجاد کند (۲۷-۲۹). مطالعه‌ای در بریتانیا نشان می‌دهد که ۳/۸ درصد از کودکان بستری در بیمارستان به دلیل کووید-۱۹ یک عارضه عصبی را تجربه می‌کنند که از تغییر رفتار، توهمات، انسفالوپاتی، تا وضعیت تشنج، آنسفالیت،

سندرم‌های دمیلینه‌کننده و روان‌پریشی متغیر است و پیامدهای طولانی مدت نیز دارد (۳۰). شواهد اولیه پیامدهای منفی رشد عصبی در ۳ تا ۶ ماه، ۱ سال و ۱/۵ سالگی در نوزادان و کودکانی که در رحم در معرض SARS-CoV-2 قرار گرفته‌اند و/یا در طول همه‌گیری کووید-۱۹ متولد شده‌اند در حال ظهور است. این پیامدها شامل خطر بالاتر تاخیر در تکامل حرکات ظریف و برقراری ارتباطات، و همچنین کاهش عملکرد کلامی، حرکتی و شناختی می‌باشند (۳۱-۳۳). یک مطالعه کوهورت روی ۵۷ نوزاد در معرض SARS-CoV-2 قبل از تولد در چین، کمبودهایی شامل نقص در زمینه‌های رشد ارتباطی، حرکتی و اجتماعی-عاطفی را در آزمایش‌های عصبی رشدی در ۳ ماهگی شناسایی کرد (۳۳). یک گزارش اولیه از ۲۹۸ نوزاد متولد شده از زنان مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری، شواهدی از تأخیر رشد را در ۱۰ درصد از نوزادان در سن ۱۲ ماهگی نشان داد. با این وجود هیچ‌یک از این مطالعه‌ها شامل یک گروه مقایسه‌کننده غیرعفونی نبودند (۳۴). گزارش اولیه دیگری از بیش از ۷۰۰۰

شاخص مرگ و میر مادری بودند. همچنین، شاخص مرگ و میر پری‌ناتال که در صورت مرگ نوزاد و یا وجود عوارض شدید یدی مانند اختلالات تنفسی، انسفالوپاتی، سپسیس، نیاز به تزریق خون در این نوزادان و غیره مطرح می‌شود در نوزادان زنان مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با نوزادان زنان بدون تشخیص کووید-۱۹ به طور قابل توجهی بالاتر است (۲۱). بررسی‌های سیستماتیک موجود نشان می‌دهد که خطر مرگ مادر، مرده‌زایی و مرگ نوزادی حدود یک درصد از حاملگی‌های مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 را در بر می‌گیرد (۲۲). در یک مطالعه مورد شاهدهی گذشته نگر بر روی ۵۵ زن باردار مبتلا به کووید-۱۹ به عنوان مورد و ۵۵ زن باردار به عنوان شاهد در هرمرگان پیامدهای مادری و نوزادی عفونت کووید-۱۹ در مقایسه با زنان باردار سالم بررسی شد. عواقب مادری و نوزادی در گروه مورد مانند نحوه زایمان، پارگی زودرس کیسه آب، خونریزی پس از زایمان، وزن نوزاد هنگام تولد و نمره آپگار مشابه زنان باردار بدون کووید-۱۹ بود. اما نرخ بروز زایمان زودرس بالاتری را گزارش نمودند (۲۵٪ در مقابل ۱۰٪) به طوری که زنان مبتلا به کووید-۱۹ بیش از دو برابر افزایش شانس زایمان زودرس داشتند (۲۳). همچنین در مطالعه کوهورت دیگری در کاشان روی ۵۶ زن باردار مبتلا به کووید-۱۹ و ۹۴ زن باردار گروه شاهد میزان زایمان زودرس در گروه مواجهه به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل گزارش شد (۲۴).

با توجه به تعداد زیادی از افراد در معرض SARS-CoV-2، حتی افزایش اندک در خطر تکوین عصبی نامطلوب فرزندان هنوز هم تأثیر زیادی بر سلامت عمومی خواهد داشت. مسیرهای بالقوه متعددی وجود دارد که از طریق آن‌ها عفونت مادر با SARS-CoV-2 می‌تواند بر مغز جنین در حال رشد تأثیر بگذارد: (۱) عفونت مستقیم بافت‌های عصبی از طریق انتقال ویروس از طریق جفت. (۲) اختلال در عملکرد جفت که منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط با افزایش خطر آسیب عصبی (مانند محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس، جداشدگی) می‌شود (۳) فعال‌سازی ایمنی

(۴۶). نفوذ (infiltration) قابل توجهی از سلول‌های ایمنی مادر به جفت در موارد بیماری شدید کووید-۱۹ در مادر و بار ویروسی بالای SARS-CoV-2 در جفت مشاهده شده است (۴۷). علاوه بر این، عفونت SARS-CoV-2 مادر با افزایش تعداد ماکروفاژهای جفت جنینی یا سلول‌های هافبر (Hofbauer)، معمولاً در غیاب عفونت سلولی هافبر، مرتبط است (۴۵ و ۴۸). در نمونه‌های جفتی بدون شواهدی از عفونت مستقیم SARS-CoV-2، تنظیم افزایشی (upregulation) مسیرهای التهابی سلول‌های T و کشنده طبیعی (NK cell) مادر مبتلا به SARS-CoV-2 و ژن‌های تحریک‌شده با اینترفرون (ISGs) در بافت پرز جفت را نشان داده است (۴۴ و ۴۵).

### چگونه فعال شدن و التهاب سیستم ایمنی مادر و جفت می‌تواند بر تکوین مغز جنین در حال رشد تأثیر بگذارد؟

چندین مکانیسم در مدل‌های فعال سازی ایمنی مادر MIA پیشنهاد شده است که ممکن است برای عفونت مادری SARS-CoV-2 نیز در نظر گرفته شود.

- اختلال در سیگنال دهی سروتونین جفت: جفت منبع اصلی سروتونین برای مغز جنین در حال رشد است. مطالعات نشان

می‌دهند که فعال سازی و التهاب سیستم ایمنی مادر و جفت، سیگنال‌دهی سروتونین جفتی را تغییر می‌دهد، که به نوبه خود بر رشد مغز جنین از طریق اختلال در سیناپتوز، مهاجرت نورون‌ها و هدفگیری آکسون تأثیر می‌گذارد (۴۹ و ۵۰).

- فعال شدن سیستم ایمنی مادر و جفت نیز با تغییرات دیگری در سیگنال‌رسانی انتقال‌دهنده عصبی مغز جنین، از جمله سیستم‌های دو پامینرژیک، کولینرژیک، گابا و گلوتاماترژیک، مرتبط است که بر شرایط رشد مغز جنین تأثیر می‌گذارد (۵۱ و ۵۲).

- فعال شدن سیستم ایمنی مادر و جفت با اختلال عملکرد میتوکندری مغز جفت و جنین، استرس اکسیداتیو و اختلال در هموستاز پروتئین مرتبط است (۵۳ و ۵۴). میکروبیوم روده مادر و فرزند نیز ممکن است

نوزاد متولد شده در طول همه‌گیری کووید-۱۹ از مادران آلوده به SARS-CoV-2 و غیر آلوده، ارتباط مستقیمی بین قرار گرفتن مادر در معرض SARS-CoV-2 و شناسایی رشد عصبی را در ۱۲ ماهگی شناسایی کرد (۳۵). وجود ارتباط قطعی بین قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 پیش از تولد و اختلالات عصبی رشدی در فرزندان هنوز مشخص نیست که می‌تواند تا حدی به این دلیل باشد که اکثر کودکان متولد شده از مادران آلوده در موج اول همه‌گیری هنوز برای تشخیص بسیاری از شرایط عصبی رشدی بسیار کم سن هستند. علی‌رغم محدودیت‌های موجود، مجموعه داده‌های اپیدمیولوژیک و بالینی، پتانسیل قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 در دوران بارداری را برای تأثیرگذاری بر نتایج اولیه رشد عصبی را نشان می‌دهند (۳۶).

### فعال شدن سیستم ایمنی در سطح تماس (interface) مادر و جنین و خون بند ناف جنین در عفونت SARS-CoV-2 پیش از تولد

داده‌های حاصل از مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که MIA، به جای اثر مستقیم بر جنین احتمالاً آخرین مسیر مشترکی است که اکثر عفونت‌های مادری باعث ایجاد عوارض عصبی رشدی فرزندان می‌شوند (۳۷ و ۳۸). جمعیت سلول‌های ایمنی، سیتوکین‌های مؤثر و نشانگرهای التهابی که در ایجاد فنوتیپ‌های رفتاری غیرطبیعی فرزندان در مدل‌های MIA حیاتی هستند شامل سلول‌های T helper 17/اینترلوکین (IL-17 $\alpha$ ), IL-6, IL-1 $\alpha$ , فاکتور نکروز تومور آلفا ((TNF- $\alpha$ ), IL-10, پروتئین واکنشی C، و غیره می‌باشند (۴۱-۳۹).

داده‌های اولیه از پاسخ ایمنی و التهابی به SARS-CoV-2 در بارداری سیتوکین‌های پیش‌التهابی را در زنان باردار مبتلا به SARS-CoV-2 نشان دادند که IFN- $\gamma$  و IL-6 بیشترین نقش را دارند (۴۲ و ۴۳). چندین مطالعه پتانسیل عفونت SARS-CoV-2 مادر را برای تحریک پاسخ ایمنی و التهابی شدید جفت را نشان داده‌اند (۴۴ و ۴۵) که هم در حضور (۴۵) و هم در غیاب عفونت مستقیم SARS-CoV-2 جفت رخ داده است

ویروس از مادر به گردش خون جنین جلوگیری می کند (منتقل شود (۵۷). غالب شواهد تا به امروز نشان می دهند که اثرات منفی رشد عصبی عفونت SARS-CoV-2، بیشتر از طریق فعال سازی ایمنی مادر و جفت به جای عفونت مستقیم جنین با SARS-CoV-2 در رحم رخ می دهد.

داده ها نشان می دهد که میزان مثبت بودن SARS-CoV-2 در نوزادان در حاملگی های در معرض SARS-CoV-2 بین ۱ تا ۳٪ است و عفونت جفت یک رویداد نسبتاً نادر است. یک متاآنالیز از گزارش های موردی و case series ها میزان عفونت جفت را ۷ درصد تخمین زد (۵۸). در یک مطالعه از ۱۱ نمونه جفت، ۳ نمونه از نظر SARS-CoV-2 در زنان مبتلا به کووید-۱۹ شدید تا بحرانی در زمان زایمان مثبت بودند. این اولین مطالعه ای بود که وجود ژنوم SARS-CoV-2 را در نمونه های جفتی ردیابی نمود. با توجه به مخلوط شدن مایعات و بافت های مادر و جنین در زمان زایمان، منبع SARS-CoV-2 شناسایی شده در این مطالعه نامشخص است. این منبع ممکن است از خون مادر، مایع آمنیوتیک، یا غشاهای جنین و کیسه آمنیوتیک باشد (۵۹). در مطالعه دیگری از هفت زن باردار مبتلا به عفونت SARS-CoV-2، یک زن در ۸ هفته حاملگی دچار سقط خود به خودی شد، چهار زن بهبود یافتند و دو زن نیز زایمان کردند. دو نوزاد در این مطالعه وارد شدند. در بدو تولد و سه روزگی، نوزادان از نظر SARS-CoV-2 منفی بودند. در پیگیری ۲ هفته ای، یک نوزاد تازه متولد شده اگر چه بدون علامت بود، از نظر SARS-CoV-2 مثبت شد و همچنین نتایج تست روی جفت و خون ناف مثبت بود (۶۰)؛

اگر چه مطالعات آینده نگر حتی میزان کمتری از عفونت جفت را شناسایی کرده اند (۴۶ و ۴۸). مکانیسم های محافظتی در برابر عفونت جفت شامل میزان کم ویروس SARS-CoV-2 مادر، حفظ دفاع ایمنی در مرز سین سیشیوتروفوبلاست، و عدم بیان مولکول های مورد نیاز (ACE2 و TMPRSS2) برای اتصال و ورود SARS-CoV-2 به داخل سین سیشیوتروفوبلاست است (۴۵ و ۴۶). گیرنده اصلی

تعدیل کننده های مهم تأثیر MIA بر مغز در حال رشد باشد (۵۵).

MIA با القای سریع سیستم ایمنی (به عنوان مثال، مسیره های IFN نوع I تا III) و پاسخ های پیشبرنده التهابی (مانند  $TNF-\alpha$ ، IL-6،  $IL-1\beta$ ) در جفت و مغز جنین در حال رشد، به خصوص در شرایط فعال سازی از طریق مسیره های سیگنال دهی گیرنده شبه Toll (TLR7/8) و به میزان کمتر با فعال سازی ایمنی از طریق مسیره های سیگنالینگ TLR3/TLR4 مرتبط است (۳۸، ۳۹، ۵۶).

مدل های MIA به عملکردهای انحرافی میکروگلیای جنینی و شبکه های سیتوکین به عنوان مکانیسم های کلیدی زمینه ساز رشد غیرطبیعی مغز جنین اشاره کرده اند. افزایش تعداد میکروگلیا به عنوان یک فنوتیپ پیشبرنده التهابی و تغییر در فعالیت های سیناپسی نورو ن ها در مرگ و میر فرزندان دخیل است. با توجه به وسعت تشکیل سیناپس که در دوران جنینی و نوزادی رخ می دهد، عملکرد میکروگلیال یک هدف حیاتی برای تحقیقات برای درک بهتر تأثیر فعال سازی ایمنی ناشی از SARS-CoV-2 بر روی مغز جنین در حال رشد است. MIA همچنین با ناهنجاری های تکثیر سلول های پیش ساز عصبی فرزندان، اختلال در مهاجرت عصبی؛ تغییرات در تراکم عصبی، ساختار دندریت تغییر یافته و تغییرات در اتصال بین نیمکره ای و کورتیکولیمبیک مرتبط است. بنابراین، مواجهه درون رحمی با MIA مرتبط با SARS-CoV-2 ممکن است با رشد تغییر یافته انواع و عملکرد سلول های مغزی متعدد مرتبط باشد.

### انته مقال SARS-CoV-2 از راه جفت و عفونت مستقیم جنین: یک پدیده نا متداول تا به امروز

انتقال ویروس از طریق جفت که قادر به آلوده کردن بافت عصبی است می تواند عواقب پایدار و مخربی بر مغز جنین در حال رشد داشته باشد. یک عامل کلیدی در درک خطر عفونت احتمالی جنینی این است که آیا SARS-CoV-2 کسب شده از مادر می تواند از جفت (به عنوان مانع فیزیولوژیکی و ایمنی اولیه که از انتقال



بیش از ۷۰۰۰ زایمان در یک سیستم بیمارستانی بزرگ، از جمله بیش از ۲۰۰ حاملگی در معرض COVID-19، نشان داد که عفونت SARS-CoV-2 قبل از تولد با افزایش خطر برای رشد عصبی فرزندان مرتبط است (۳۵). مطالعات آزمایشگاهی بر روی مغزهای شبه ارگان نشان می‌دهند که پس از عبور از سد جفت، SARS-CoV-2 را می‌توان در بند ناف در اواسط بارداری یافت که به طور بالقوه از طریق عفونت اپی‌تلیوم شبکه کوروئید به مغز جنین می‌رسد. علاوه بر ورود احتمالی ذرات ویروسی به مغز، عفونت اپی‌تلیوم شبکه کوروئید به خودی خود منجر به اختلال شدید در عملکرد آن شده به طوری که عملکردهای تولید، ترشح، و حمل و نقل مایع مغزی نخاعی تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۶۵). آنالیز جامع داده‌های توالی‌یابی مغز جنین از مجموعه‌های داده‌های در دسترس عموم، بیانگر بیان اندک ACE2 و TMPRSS2 به عنوان برهمکنش‌کننده‌های پروتئین S بود، اما بیان بالای آن‌ها در طول بارداری، بالاترین بیان در سه ماهه دوم و سوم نشان داده شد که حاکی از افزایش آسیب‌پذیری در این دوره بارداری است (۶۶). شواهد محدودی از مدل‌های انسان بالغ و حیوان نشان داد که ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند سد خونی مغزی را دور بزند یا آن را مختل کند و به بافت عصبی دسترسی پیدا کند (۶۷ و ۶۸). در مجموع، این داده‌ها این احتمال را افزایش می‌دهند که اگر ذرات ویروسی به گردش خون جنین دسترسی پیدا کنند، رشد عصبی در سطح سلولی می‌تواند مستقیماً تحت تأثیر عفونت پیش از تولد با SARS-CoV-2 قرار گیرد (۳۶).

#### تولد زودرس (Preterm) مرتبط با SARS-CoV-2 و خطر رشد عصبی

قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 پیش از تولد نیز ممکن است با اثر مستقیم به پیامدهای نامطلوب بارداری، بر رشد عصبی فرزندان تأثیر بگذارد. در واقع، عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری با افزایش خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی و پیامدهای زایمان زودرس مرتبط است که مستقلاً با خطر رشد عصبی فرزندان

SARS-CoV-2 برای ورود به سلول آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) می‌باشد و سرین پروتئاز سلولی TMPRSS2 باعث مستعد شدن پروتئین S سطحی ویروس برای ورود به سلول‌های میزبان می‌شود (۶۱). مطابق با میزان اندک موارد عفونت جفت و انتقال عمودی، اکنون داده‌های مربوط به بارداری‌های کامل شده در معرض SARS-CoV-2 در تمام دوران رشد (سه ماهه اول تا سوم) در دسترس است. تا به امروز، هیچ سندرم مادرزادی مشخصی پس از قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 پیش از تولد ظاهر نشده است که نشان‌دهنده عفونت مستقیم جنین باشد (۶۲ و ۶۳). مطالعات تصویربرداری عصبی پیش از تولد در مطالعات کوهورت زنان باردار به طور مشابه در شناسایی شواهدی از آسیب‌شناسی داخل‌جمجمه‌ای جنینی قابل مشاهده مرتبط با عفونت مادری SARS-CoV-2 شکست خورده‌اند (۶۴). همه این داده‌ها به فعال شدن سیستم ایمنی مادر و جفت و متعاقب آن فعال شدن سیستم ایمنی عصبی جنین به عنوان محرک‌های اولیه عوارض رشد عصبی در فرزندان در معرض SARS-CoV-2 اشاره دارد (۳۶).

#### آسیب‌پذیری احتیاطی مغز جنین در برابر عفونت SARS-CoV-2

علی‌رغم داده‌های مشاهداتی فوق‌الذکر علیه عفونت مستقیم جنین به عنوان مکانیزم اصلی خطر برای مغز جنین در حال رشد، مدل‌های حیوانی و سلولی پتانسیل SARS-CoV-2 را برای آلوده کردن مستقیم بافت مغز جنین در صورتی که سد جفتی باز شود را نشان داده‌اند. شواهد رو به افزایش نشان می‌دهد که عفونت SARS-CoV-2 در دوران جنینی می‌تواند آسیب‌پذیری مغز را در جمعیت بزرگسال و کودکان بالا ببرد به گونه‌ای که عوارض حاد و مزمن عصبی و روان‌پزشکی را در این افراد ایجاد کند. می‌دانیم که عفونت جفت و جنین با SARS-CoV-2 تا به امروز نادر بوده است و به نظر می‌رسد عفونت SARS-CoV-2 در بارداری به احتمال زیاد بر رشد مغز جنین از طریق فعال شدن سیستم ایمنی مادر و جفت تأثیر می‌گذارد (۳۶). پیگیری ۱۲ ماهه

وضعیت‌های قبل از تولد (به عنوان مثال، شرایط قلبی-متابولیک مادر، مصرف مواد، استرس، مصرف داروها) بر رشد عصبی فرزندان، برای درک جامع تأثیر بالقوه پایدار همه‌گیری کووید-۱۹ در نسل بعدی مهم است.

## References

1. Stiles J. and Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010; 20: 327-48.
2. Kolb B, Mychasiuk R, Gibb R. Brain development, experience, and behavior. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:1720-1723.
3. Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 257.
4. Kinney, H.C. and J.J. Volpe, Myelination events, in Volpe's neurology of the newborn. 6<sup>th</sup> ed. 2018, Elsevier. 176-188.
5. Ziskin MC, Morrissey J. Thermal thresholds for teratogenicity, reproduction, and development. *Int J Hyperthermia.* 2011; 27: 374-387.
6. Alwan S, Chambers CD. Identifying human teratogens: an update. 2015; 4: 39-41.
7. Goodlett CR, Horn KH, Zhou FC. Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Exp Biol Med.* 2005; 230: 394-406.
8. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 378-94.
9. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, and Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22: 99-126.
10. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 374: 951-58.
11. De Vries LS. Viral infections and the neonatal brain. in *Seminars in pediatric neurology.* Semin *Pediatr Neurol.* 2019;32:100769
12. Al-Haddad BJ, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76: 594-02.
13. Yockey LJ, Lucas C, Iwasaki A. Contributions of maternal and fetal antiviral immunity in congenital disease. *Science.* 2020; 368: 608-12.
14. Ganguli S, Chavali PL. Intrauterine viral infections: impact of inflammation on fetal neurodevelopment. *Front Neurosci.* 2021;15:771557.

مرتبط است (۳۵، ۶۲، ۶۹). ارتباط بین SARS-CoV-2 و زایمان زودرس، مطالعات مربوط به توسعه عصبی را پیچیده می‌کند، زیرا بر توانایی درک خطر مرتبط با ویروس تأثیر می‌گذارد. اگر مکانیسم اثر SARS-CoV-2 صرفاً ایجاد بیماری مادری است که در موارد شدیدتر، به زایمان زودرس کمک می‌کند، در این صورت فرزندان رسیده یا فول ترم نباید نرخ بالای عواقب رشد عصبی را تجربه کنند و تلاش‌هایی برای بررسی اثرات ویروسی بعید است، ضروری باشند. در مقابل، اگر اینطور نیست، درک تأثیر افزایشی یا تکثیر خود ویروس زمانی که زایمان زودرس در شرایط یا پس از عفونت مادری SARS-CoV-2 رخ می‌دهد، بسیار مهم است. تا به امروز، تنها یک مطالعه به این سوال پرداخته است و دریافته است که عفونت مادر همچنان با خطر بیشتری برای پیامدهای نامطلوب رشد عصبی ۱۲ ماهه پس از زایمان زودرس همراه است. در این مطالعه کوهورت روی ۷۷۷۲ نوزادی که در طول همه‌گیری کووید-۱۹ به دنیا آمدند در نوزادان متولد شده از ۲۲۲ مادر با تست SARS-CoV-2 مثبت، احتمال بیشتری وجود داشت که در ۱۲ ماه اول پس از زایمان دچار عوارضی در تکوین مغز شوند (۴۶).

## نتیجه‌گیری

داده‌های ارائه شده در اینجا پتانسیل عفونت SARS-CoV-2 مادر را برای تحریک سیستم ایمنی مادر، جفت و جنین و در نتیجه پتانسیل برای رشد عصبی نامطلوب جنین را نشان می‌دهد. مطالعات آینده باید به این سوال پاسخ دهند که آیا پاسخ‌های ایمنی جنینی-جفتی مشاهده شده در عفونت SARS-CoV-2 مادر با عوارض عصبی در فرزندان مرتبط است یا خیر. فعال شدن سیستم ایمنی با تأثیر بر سلول‌های پیش‌ساز مشتق از کیسه زرده در سه ماهه اول، ممکن است همچنان بر رشد مغز از طریق مخزن پیش‌ساز میکروگلیال تأثیر بگذارد. بنابراین، درک اثرات مستقیم و پایدار روی سلول‌ها به عنوان یک واسطه احتمالی پیامدهای رشد عصبی، بسیار مهم است. تأثیرگذاری زمان عفونت، سوش‌های مختلف ویروس، جنسیت جنین،

15. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, Fields A, Alcántara C, Amso D, et al., Association of birth during the COVID-19 pandemic with neurodevelopmental status at 6 months in infants with and without in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr.* 2022 Jun 1;176(6):e215563.
16. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 189-92.
17. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009; 204: 313-21.
18. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström A, Newschaffer CJ, Burstyn I, et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2015; 44: 100-105
19. Granja MG, Rocha Oliveira AC, Figueiredo CS, Gomes AP, Ferreira EC, Giestal-de-Araújo E, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnant women: Neuroimmune-endocrine changes at the maternal-fetal interface. *Neuroimmunomodulation.* 2021; 28: 1-21.
20. Chaubey I, Vignesh R, Babu H, Wagoner I, Govindaraj S, Velu V. SARS-CoV-2 in Pregnant Women: Consequences of Vertical Transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 9;11:717104.
21. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-826
22. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):596.
23. Taghavi SA, Heidari S, Jahanfar Sh, Amirjani Sh, Aji-Ramkani A, Azizi-Kutenaee M, et al. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: a retrospective, case-control study. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):17.
24. Pirjani R, Hosseini R, Soori T, Rabiei M, Hosseini L, Abiri A et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19: A prospective cohort study. *J Travel Med.* 2020;27(7):taaa158.
25. Brown, A.S. and Meyer U. Maternal immune activation and neuropsychiatric illness: a translational research perspective. *Am J Psychiatry.* 2018; 175: 1073-83.
26. Racicot K and Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017; 127: 1591-1599.
27. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al., Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 683-90.
28. Han Y, Yuan K, Wang Z, Liu WJ, Lu ZA, Liu L, et al., Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions. *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 1-20
29. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kociolek LK, Michelle Silvera V, Boddaert N, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5: 167-77.
30. Ray ST, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5: 631-641.
31. Huang P, Zhou F, Guo Y, Yuan S, Lin S, Lu J et al. Association between the COVID-19 pandemic and infant neurodevelopment: A comparison before and during COVID-19. 2021: p. 1087.
32. Shuffrey LC, et al, Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *Front Pediatr.* 2022; e215563-e215563.
33. Wang Y, Chen L, Wu T, Shi H, Li Q, Jiang H, et al. Impact of Covid-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China. *BMC Med.* 2020; 18: 1-10.
34. Ayed M, Embaireeg A, Kartam M, More K, Alqallaf M, AlNafisi A, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants secondary to in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection: A national prospective study in Kuwait. 2021; MedRxiv.
35. Edlow AG, Castro WM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. 2021; MedRxiv
36. Shook LL, Sullivan EL, Lo JO, Perlis RH, Edlow AG. COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends Mol Med.* 2022 Apr;28(4):319-330.
37. Santana-Coelho D, Layne-Colon D, Valdespino R, Ross CC, Tardif SD, O'Connor JC. Advancing Autism Research From Mice to Marmosets: Behavioral Development of Offspring Following Prenatal Maternal Immune Activation. *Front Psychiatry.* 2021;12:7055542
38. Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal immune activation and autism spectrum disorder: from rodents to nonhuman and human primates. *Biol Psychiatry.* 2017; 81: 391-401.
39. Baines KJ, Hillier DM, Haddad FL, Rajakumar N, Schmid S, Renaud SJ. Maternal immune activation alters fetal brain development and enhances proliferation of neural precursor cells in rats. *Front*

Immunol. 2020; 11: 1145.

40. Canetta S, Sourander A, Surcel H, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonket C, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 960-968.

41. Rudolph MD, Graham AM, Feczko E, Miranda-Dominguez O, Rasmussen JM, Nardos R, et al. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci*. 2018; 21: 765-772.

42. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, Anuk AT, Yucel Yetiskin FD, Biriken D, et al. The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. *Cytokine* 2021; 140:155431.

43. Sherer ML, Lei J, Creisher PS, Jang M, Reddy R, Voegtline K, et al. Pregnancy alters interleukin-1 beta expression and antiviral antibody responses during severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225: 301. e1-301. e14.

44. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, et al., Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med (NY)*. 2021; 2: 591-610. e10.

45. Bordt EA, Shook LL, Atyeo C, Pullen KM, De Guzman RM, Meinsohn MC, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune responses. *Sci Transl Med*. 2021; 13: eabi7428.

46. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2030455.

47. Argueta LB, Lacko LA, Bram Y, Tada T, Carrau L, Zhang T, et al. SARS-CoV-2 infects syncytiotrophoblast and activates inflammatory responses in the placenta. *bioRxiv*. 2021 Jun 17:2021.06.01.446676

48. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020; 33: 2092-2103.

49. Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shihet JC, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*. 2011; 472: 347-350.

50. Bonnin A, Levitt P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience*. 2011; 197: 1-7.

51. Luchicchi A, Lecca S, Melis M, De Felice M, Cadeddu F, Frau R et al. Maternal immune activation disrupts dopamine system in the offspring. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19: pyw007

52. Grayson B, Levasseur PR, Williams SM, Smith MS, Marks DL, K L Grove C changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. *Endocrinology*. 2010; 151:1622-1632.

53. Kalish BT, Kim E, Finander B, Duffy ED, Kim H, Gilman CK, et al. Maternal immune activation in mice disrupts proteostasis in the fetal brain. *Nat Neurosci*. 2021; 24: 204-213.

54. Simões LR, Sangiogo G, Tashiro MH, Generoso JS, Faller CJ, Domingui D, et al., Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats. *J Psychiatr Res*. 2018; 100: 71-83.

55. Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, et al., The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*. 2019;574(7779):543-548.

56. Kwon J, Suessmilch M, McColl A, Cavanagh J, Morris BJ. Distinct trans-placental effects of maternal immune activation by TLR3 and TLR7 agonists: implications for schizophrenia risk. *Sci Rep*. 2021;11(1):23841.

57. Megli, C. and Coyne CB. Gatekeepers of the fetus: Characterization of placental macrophages *J Exp Med*. 2021; 218(1):e20202071..

58. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(1):35-53.e3

59. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100133.

60. Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, Cattani P, Posteraro B, Marchetti S, et al. Neonatal late onset infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):869-872.

61. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *2020. Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

62. Woodworth KR, O'Malley Olsen E, Neelam V,

Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 ;69(44):1635-1640.

63. Leysler M, Marques FJP, Nascimento OJM. Potential risk of brain damage and poor developmental outcomes in children prenatally exposed to SARS-CoV-2: A systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2021;40:e2020415

64. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):111-120.

65. Sarieva K and Mayer S, The effects of environmental adversities on human neocortical neurogenesis modeled in brain organoids. *Front Mol Biosci.* 2021;8:686410.

66. Varma P, Lybrand ZR, Antopia MC, Hsieh J. Novel targets of SARS-CoV-2 spike protein in human fetal brain development suggest early pregnancy vulnerability. *Front Neurosci.* 2021 ;14:614680.

67. Zhang L, Zhou L, Bao L, Liu J, Zhu H, Lv Q, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):337.

68. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135.

69. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127(11):1374-1380.